

Riassunto

L'ematopoiesi è un processo dinamico e finemente regolato basato su una piccola popolazione di cellule staminali ematopoietiche capaci di espandersi, differenziare o migrare in risposta alle necessità dell'organismo in modo da supportare costantemente la produzione di ben 10 lineages cellulari differenti.

Come in altri tessuti altamente rigenerativi, in cui le cellule mature hanno breve emivita e necessitano una continua sostituzione, il sistema ematopoietico è organizzato in una struttura altamente gerarchizzata alla cui base c'è un piccolo numero di cellule, le cellule staminali ematopoietiche o HSC che, integrando diversi stimoli di natura sia intrinseca che estrinseca, possono decidere di affrontare un processo di self-renew oppure di iniziare un percorso di differenziamento.

In condizioni di omeostasi, la popolazione di HSC è in gran parte quiescente ma ha la capacità di rispondere efficientemente a potenziali stress dell'organismo, come perdita di sangue, infezioni o deplezione di cellule mature del sangue dovuta a fattori citotossici, rientrando in ciclo e proliferando al fine di un'espansione del compartimento staminale volta al ripopolamento dell'intero sistema e quindi al recupero del danno.

Questa capacità di mantenere e modulare finemente l'equilibrio tra self-renewal e differenziamento sia in situazioni di steady state che di risposta allo stress è basata su una rete di meccanismi molecolari non ancora pienamente caratterizzati ma certamente legati all'integrazione dei segnali ambientali e ad un raffinato controllo della proliferazione e del ciclo cellulare, soprattutto in relazione all'uscita della quiescenza, all'ingresso in ciclo e al tipo di divisione da affrontare.

Il principale responsabile dell'ingresso cellulare in fase S del ciclo e' il complesso Ciclina E/Cdk2 che, in collaborazione con i complessi ciclina D/ Cdk4-6, riesce a iperfosforilare la proteina Rb causando il rilascio dei fattori di trascrizione appartenenti alla famiglia E2F, responsabili della trascrizione dei geni necessari per la progressione del ciclo in fase S.

Per queste ragioni, lo scopo del mio progetto e' stabilire il ruolo di ciclina E all'interno del compartimento staminale ematopoietico sia in condizioni di steady state che in condizioni di stress al fine di identificare una relazione tra la regolazione dell'ingresso in ciclo della HSC e il mantenimento dell' equilibrio self-renewal/differenziamento .

Tale studio e' stato basato prevalentemente sulla caratterizzazione sia fenotipica che funzionale dell'intero compartimento ematopoietico di topi wild-type (WT) e knock-out (KO) per Ciclina E1 al fine di analizzare l'impatto della perdita di CycE1 sull'equilibrio del sistema.